

?..IND /PA GENNOILLEAU
?...FAM SS 1

-> ** SS 2: Results 1

1/1 - (C) Derwent Info. 1996

DC - B

AN - 66-22085F [00]

TI - Stable solns of adenosine triphosphate

PAV - (AUBE) AUBERT E AND GENNOILLEAU G

EN - FR---4078 M 000000 DW6800

PR - 64FR-991472 641015

AB - FR---4078 Stabilisation of solns. of adenosine triphosphate (ATP) by dissolving ATP in an aq. glycerol buffer containing phosphoric acid, phosphate and glycerophosphate, so that the content of P2O5 provided by these constituents is 4 times that of the ATP and the pH is ca. 3.7.

For a stable 0.1% soln. of ATP (as anhyd. acid), the following medium is prepd:

H3PO4 0.28-0.32%

Na2HPO4 0.38-0.42%

Na glycerophosphate 0.2-0.3%

aq. glycerol 40-50%

This has a pH of 3.6-3.8.

ATP is then added as its Na, Na2 or Na4 salt.

The stability of the soln. is checked periodically by spectrophotometry or by the action on the isolated frogs heat, to demonstrate the absence of ADP and AMP.

?..ST EN

BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

P.V. n° 991.472

N° 4.078 M

Classification internationale :

A 61 k

Procédé de stabilisation des préparations à base d'acide adénosine triphosphorique (A.T.P.).

MM. EDMOND AUBERT et GASTON GRENOILLEAU résidant : le 1^{er} en France (Seine); le 2^e en France (Gironde).

Demandé le 15 octobre 1964, à 11 heures, à Paris.

Délivré par arrêté du 12 avril 1966.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 20 du 16 mai 1966.)

L'utilisation, dans différents domaines, de l'acide adénosine triphosphorique se heurte à la très grande facilité avec laquelle ce corps est susceptible de s'hydrolyser.

Placé en solution aqueuse ou simplement conservé

dans les conditions ordinaires, l'A.T.P. libère des radicaux phosphoriques en donnant naissance à de nouveaux dérivés qui sont :

- l'acide adénosine diphosphorique;
- l'acide adénosine monophosphorique.

ADÉNINE
RIBOSE

3 rad. phosphoriques

ADÉNINE
RIBOSE

2 rad. phosphoriques

ADÉNINE
RIBOSE

1 rad. Orthophosphorique

si bien qu'au bout d'un certain temps les préparations contenant de l'A.T.P. correspondant à des mélanges des trois substances dont la troisième, l'A.M.P. représente l'élément le plus stable.

La présente invention a pour objet la réalisation d'un procédé permettant d'obtenir des solutions d'A.T.P. dans lesquelles les phénomènes d'hydrolyse sont inhibés à telle enseigne qu'elles présentent une composition constante pendant des délais prolongés.

Le nouveau procédé consiste dans l'invention d'un milieu dont le pH et la concentration en acide phosphorique ont été particulièrement définis en fonction de la concentration en A.T.P.

Ce milieu est représenté par une solution-tampon contenant :

- 1° De l'acide phosphorique;
- 2° Du phosphate disodique;
- 3° Du glycérophosphate de sodium;
- 4° De la glycérine;

pour une teneur de l'ordre de 1 g par litre en A.T.P.

La concentration en acide phosphorique doit correspondre à des limites se situant entre 0,032 M et 0,035 M par litre.

La concentration en phosphate et glycérophosphate doit être telle que la solution présente un pouvoir tampon suffisant pour que le pH initial ne subisse aucune variation dans le temps.

La concentration en glycérine doit être voisine de 50 %.

Dans un tel mélange on peut constater que la concentration en P_2O_5 provenant de l'acide phosphorique, du phosphate et du glycérophosphate a été calculée de telle sorte qu'elle représente sensiblement quatre fois celle du P_2O_5 provenant de l'A.T.P.

Dans ces conditions, on peut expliquer par le jeu de la loi d'action de masse la tendance extrêmement faible de l'A.T.P. à libérer des ions phosphoriques.

En outre, la concentration élevée en glycérine du milieu en abaissant la constante de dissociation des substances dissoutes contribue à la stabilisation du système.

Technique. Exemple. — A titre d'exemple, si l'on veut obtenir une solution stable d'A.T.P. phosphate de sodium correspondant à 0,1 p. 100 d'acide A.T.P. anhydre, il faudra que les concentrations des éléments de la solution-tampon se situent dans les limites suivantes :

Acide phosphorique : de 0,28 à 0,32 p. 100

Phosphate disodique : de 0,38 à 0,42 p. 100

Glycérophosphate de sodium : de 0,2 à 0,3 p. 100.

La dissolution de ces éléments dans de l'eau glycinée à 40-50 % ne présente aucune particularité.

Le pH sera contrôlé et devra se situer entre 3,6 et 3,8, ces limites étant impératives.

[4.078 M]

L'A.T.P. sous forme d'A.T.P. phosphate de Na à 2 Na ou 4 Na sera introduit *in fine*.

La stabilité de la solution est étudiée périodiquement soit par spectrophotométrie, soit par l'étude de l'action sur le cœur isolé de grenouille. Ce procédé, d'une très grande spécificité, l'acide adénosine diphosphorique (ADP) et l'acide adénosine monophosphorique (AMP) étant sans action, constitue un test de valeur.

Il peut être complété par des analyses chromatographiques qui permettent de mettre en évidence la présence d'ADP et d'AMP.

— 2 —

RÉSUMÉ

La présente invention a pour objet la réalisation d'un milieu électif permettant de préparer des solutés stables d'acide adénosine triphosphorique.

Ce milieu est constitué par une solution hydro-glycérinée d'acide phosphorique, de phosphate et de glycérophosphates, dont la concentration a été calculée de telle sorte que le titre en P_2O_5 provenant de ces éléments représente quatre fois celui de l'acide Adénosine Triphosphorique l'A.T.P. et que le pH final de la solution soit voisin de 3,7.

EDMOND AUBERT et GASTON GRENOILLEAU

AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTÉ

Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du médicament :

— Le *Répertoire permanent des spécialités*, n° 153, février 1964, « Tri-Phos-Mag ».

Le présent avis a été établi après les observations présentées par le titulaire du brevet.